

Mashhad University of
Medical Sciences

Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهش و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی شهید*Review Article***Autoimmune diseases and pregnancy: a narrative review****Nasrin Shadman^{1*}, Gilda Sharifi²**

1. Department of Midwifery, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

2. Student of the School of Nursing and Midwifery, Student Research Committee of Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Corresponding author: nasrin.shadman@yahoo.com

Received: 04 April 2022; Revised: 07 August 2022; Accepted: 31 October 2022

Abstract

Background and Aims: In recent years, great strides have been made in the field of autoimmune diseases. In this article, we review the autoimmune diseases in pregnancy.

Materials and Methods: The findings of the current narrative review article were obtained through searching on valid medical sites including PubMed, Scopus, Web of Science and using the Google Scholar search engine without time limit until the end of 2021, with the "autoimmune disease and pregnancy" keywords. The inclusion criteria were English-language articles in the field of autoimmune diseases with more prevalence or complications in pregnancy included rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, and systemic vasculitis. Exclusion criteria were lack of access to the full article, documentation including commentary and letter to the editor. The results obtained from the title and abstract of the articles were checked by two evaluators.

Results: These diseases show different reactions to pregnancy, so that some are cured, others remain unchanged, and several different types of it may worsen during this period. The reaction of autoimmune diseases to the hormonal and immunological changes of pregnancy shows the different pathophysiology of each disease. Proper consultation with relevant experts is the right solution for these people.

Conclusion: Women should be informed about the possible risks of this type of pregnancy and the use of some medications during this period. Because the activity of this disease during pregnancy can be problematic, it is necessary to have a rheumatologist during pregnancy and even after, along with obstetricians.

Keywords

Disease; Autoimmunity; Pregnancy.

Cite this article as: Shadman N, Sharifi G. Autoimmune diseases and pregnancy: a narrative review. Navid No, 2022; 25(82): 102-119. <https://doi.org/10.22038/NNJ.2023.64702.1346>

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919

Copyright: © 2022 by the author.

Open Access: This is an open access article under the CC BY license[\(http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\)](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Publisher's Note: Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Mashhad University of
Medical Sciences

نوید نو

Navid No

Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>



کمیته تحقیقات دانشجویی
معاونت پژوهش و فناوری
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مقاله مروری

بیماری‌های خود ایمنی و بارداری: مرور روایتی

نسرین شادمان^{*}، گیلدا شریفی^۲

۱. گروه مامایی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

۲. دانشجوی دانشکده پرستاری و مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

* پست الکترونیک نویسنده مسئول: nasrin.shadman@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۵، تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۵/۱۶، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۰۹

چکیده

مقدمه و هدف: در سال‌های اخیر گام‌های بلندی در زمینه بیماری‌های خودایمنی برداشته شده است. در مقاله حاضر، به مرور روایتی بیماری‌های خودایمنی در بارداری می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها: یافته‌های مقاله مرور روایتی حاضر از طریق جستجو در سایت‌های معتبر پزشکی شامل پابمد، اسکوپوس، وب‌آو‌ساینس و استفاده از موتور جستجوی گوگل اسکولار بدون محدودیت زمانی تا انتهای سال ۲۰۲۱ میلادی با کلیدواژه‌های "بیماری خود ایمنی و بارداری" حاصل گردید. معیار ورود مقالات انگلیسی زبان در زمینه بیماری‌های خود ایمنی یا عوارض بیشتر در بارداری بود. معیار خروج عدم دسترسی به مقاله کامل، مستندات شامل کامنتی و نامه به سردبیر بود. نتایج بدست آمده از عنوان و چکیده مقالات توسط دو ارزیاب بررسی شدند.

یافته‌ها: این دسته از بیماری‌ها تابلو بالینی متفاوتی را در بارداری نشان می‌دهند. برخی بهبودیافته، برخی دیگر بدون تغییر باقی مانده و تعدادی هم تشدید می‌گردند. واکنش بیماری‌های خودایمنی به تغییرات هورمونی و ایمنولوژیک بارداری نشان دهنده پاتوفیزیولوژی متفاوت هر بیماری است. مشاوره‌ی صحیح با متخصصین مربوطه، نقطه راه حل مناسب برای این افراد است.

نتیجه‌گیری: زنان باید در مورد خطرات احتمالی این نوع از بارداری و مصرف برخی داروها در این دوران مطلع شوند. از آنجایی که فعالیت این بیماری در دوران بارداری می‌تواند مشکل ساز باشد، لذا وجود یک روماتولوژیست در طی این دوران و پس از آن، در کنار متخصصین زنان و زایمان ضرورت می‌یابد.

کلمات کلیدی

بیماری، خود ایمنی، بارداری.

مقدمه

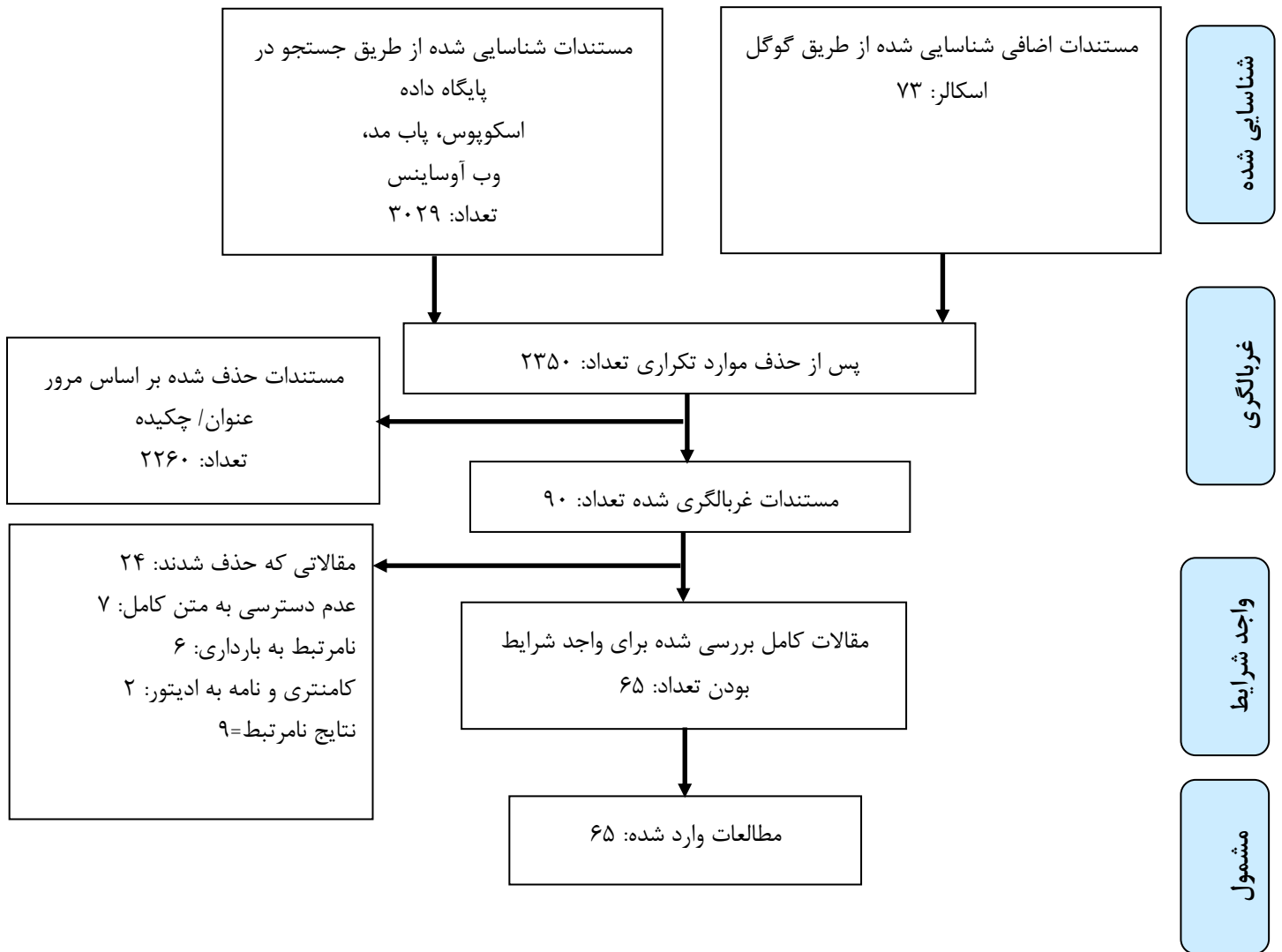
را دارد. ولی در کل آگاهی و شناخت هر یک از این بیماری‌ها در جهت مدیریت بیماران ضرورت می‌یابد (۷). در مقاله حاضر، به مرور بیماریهای خودایمنی شامل آرتریت-روماتوئید، مولتیپل اسکلروزیس، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سندرم آنتی فسفولیپید، سندرم شوگرن، اسکلروزسیستمیک و واسکولیت سیستمیک در بارداری پرداخته می‌گردد.

روش کار

یافته‌های مقاله مرور روایتی حاضر از طریق جستجو در سایت‌های معتبر پزشکی شامل پابمد، اسکوپوس، وب‌آو ساینس و با استفاده از موتور جستجوی گوگل اسکولار مطابق فلوجارت پریزما (PRISMA)، بدون محدودیت زمانی تا انتهای سال ۲۰۲۱ میلادی با کلید واژه‌های "بیماری خود ایمنی یا آرتریت روماتوئید یا مولتیپل اسکلروزیس یا لوپوس اریتماتوز سیستمیک یا سندرم آنتی فسفولیپید یا سندرم شوگرن یا اسکلروزسیستمیک یا واسکولیت سیستمیک و بارداری" حاصل گردید. معیار ورود شامل مقالات انگلیسی زبان در زمینه بیماریهای خود ایمن با شیوع یا عوارض بیشتر در بارداری شامل آرتریت روماتوئید، مولتیپل اسکلروزیس، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سندرم آنتی فسفولیپید، سندرم شوگرن، اسکلروزسیستمیک و واسکولیت سیستمیک بود. معیار خروج شامل عدم دسترسی به مقاله کامل، مستندات از نوع کامنتی و نامه به سردبیر بود. نتایج بدست آمده از طریق بررسی عنوان و چکیده‌ها، توسط دو ارزیاب (رشته‌مامایی و پرستاری) از طریق یک فرم طراحی شده توسط پژوهشگران بررسی شدند و در مواردی که اختلاف نظر وجود داشت از نظرات فرد صاحب‌نظر سوم استفاده می‌شد.

بیماری‌های خودایمنی (Autoimmune diseases (AID)) در زنان شایعتر از مردان است و عوامل مرتبط با بارداری مانند تعدیل هورمونی و میکروکایمریسم جنین ممکن است بر خطر ابتلا به بیماریهای خودایمنی در آینده تأثیر گذار باشد. تخمین زده می‌شود که بیماریهای خودایمنی به طور کل در حداقل ۷٪ از افراد رخ دهد (۱)، که اکثرا در دوران جوانی و اواسط بزرگسالی به وقوع می‌پیوندد و میزان بروز آن پس از بلوغ، در زنان نسبت به مردان متفاوت است (۲)، در سالهای ابتدای شناخته شدن بیماریهای خودایمنی، توصیه بر این بود که افرادی مبتلا به انواع بیماری‌های خود ایمنی، نباید باردار شوند. زیرا تصور می‌شد که این بیماری‌ها می‌توانند در دوران بارداری شدت یافته و پیامدهای نامطلوبی بر مادر و جنین وارد کنند (۴). با گذشت زمان اطلاعات زیادی در مورد تأثیر بیماری‌های مختلف خود ایمنی بر پیامد بارداری و تکامل احتمالی بیماری مادر در دوران بارداری جمع‌آوری شد به طوری که در ۲۰ سال گذشته، مدیریت کلی این بیماری‌ها و وضعیت زندگی بیماران دچار تغییرات مثبت شده است (۵). تا جایکه پزشکان به طور امیدوار کننده ای اعلام کردند که زنان مبتلا به بیماریهای خودایمنی می‌توانند زندگی خانوادگی عادی از جمله امکان داشتن یک یا چند فرزند را داشته باشند (۶).

لازم به ذکر است که هر بیماری خطرات احتمالی مادر و جنین خود را دارد که باید در طول مشاوره، قبل از بارداری به وضوح مورد ارزیابی قرار گیرد. متأسفانه ارائه راهنمایی‌های کلی برای مدیریت بیماران مبتلا به این دسته از بیماریها دشوار است زیرا هر بیماری ویژگی‌های خاص خود



تصویر ۱: فلوچارت پریزما (PRISMA) فرآیند انتخاب مطالعات

یافته‌ها

۳۰ مطالعه متعلق به کشور انگلستان، آمریکا ۱۸ مقاله، کانادا ۴ مقاله، ایران ۳ مقاله، چین، ایتالیا و ایرلند هر یک ۲ مقاله و از ژاپن، فنلاند، برزیل و پرتغال هم یک مقاله وارد مطالعه شدند (جدول ۱)، که ذیلاً به مرور آنها می پردازیم.

از جستجوی انجام گرفته در مجموع ۳۱۰۲ مقاله حاصل گردید. پس از حذف موارد تکراری، از طریق مرور عنوان/چکیده، ۹۰ مستند بدست آمد و در نهایت ۶۵ مقاله واجد شرایط بودند و به مطالعه وارد شدند (تصویر ۱).

جدول شماره ۱: مشخصات مقالات وارد شده در مطالعه

شماره	عنوان مطالعه	سال	کشور
۱	Pregnancy and autoimmune diseases.	۲۰۲۰	انگلستان
۲	Takayasu arteritis and pregnancy.	۲۰۱۵	انگلستان
۳	Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? Arthritis & Rheumatism.	۲۰۱۰	انگلستان
۴	National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia?	۲۰۱۰	انگلستان

انگلستان	۲۰۰۳	Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women.	۵
انگلستان	۲۰۱۰	Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study.	۶
انگلستان	۲۰۱۶	The EULAR points to consider for use of anti rheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Annals of the rheumatic diseases.	۷
انگلستان	۲۰۰۶	Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction.	۸
انگلستان	۲۰۱۶	BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology.	۹
انگلستان	۲۰۲۰	Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a retrospective population-based cohort study.	۱۰
انگلستان	۲۰۱۷	Month of birth and level of insolation as risk factors for multiple sclerosis in Poland.	۱۱
انگلستان	۲۰۱۶	Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth.	۱۲
انگلستان	۲۰۱۳	Genetics of Multiple Sclerosis.	۱۳
انگلستان	۲۰۱۴	Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal.	۱۴
انگلستان	۱۹۶۷	Does pregnancy increase the risk of multiple sclerosis?	۱۵
انگلستان	۲۰۰۸	Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells.	۱۶
انگلستان	۲۰۱۴	Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review.	۱۷
انگلستان	۲۰۱۴	Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. Expert opinion on drug safety	۱۸
انگلستان	۲۰۱۲	Pregnancy outcomes in patients with systemic autoimmunity. Autoimmunity.	۱۹
انگلستان	۲۰۱۶	Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. Best Practice & Research Clinical Rheumatology.	۲۰
انگلستان	۲۰۱۷	EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome.	۲۱
انگلستان	۲۰۱۶	Cardiac rehabilitation using the Family-Centered Empowerment Model versus home-based cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction: a randomised controlled trial.	۲۲
انگلستان	۲۰۰۵	Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology. 2005;73(12):989-96.	۲۳
انگلستان	۲۰۱۶	Evidence for a teratogenic risk in the offspring of health personnel exposed to ionizing radiation.	۲۴
انگلستان	۲۰۱۹	Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy.	۲۵

انگلستان	۲۰۱۰	Teratogenic causes of malformations. <i>Annals of Clinical & Laboratory Science</i> .	۲۶
انگلستان	۲۰۰۳	Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies.	۲۷
انگلستان	۲۰۱۸	Effect of additional treatments combined with conventional therapies in pregnant patients with high-risk antiphospholipid syndrome: a multicentre study.	۲۸
انگلستان	۲۰۲۰	Systemic sclerosis in pregnancy. <i>Obstetric Medicine</i> .	۲۹
انگلستان	۱۹۵۳	Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis.	۳۰
ایالات متحده آمریکا	۲۰۲۱	Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: a systematic review and Meta-analysis.	۳۱
ایالات متحده آمریکا	۲۰۰۱	Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis.	۳۲
ایالات متحده آمریکا	۲۰۲۰	Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: the old and the new.	۳۳
ایالات متحده آمریکا	۲۰۲۱	Parasite-based interventions on systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. <i>Autoimmunity Reviews</i> .	۳۴
ایالات متحده آمریکا	۱۹۹۳	The onset of rheumatoid arthritis in relation to pregnancy and childbirth. <i>Clinical and experimental rheumatology</i> .	۳۵
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۱	Pregnancy and the risk of autoimmune disease.	۳۶
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۸	Antiphospholipid syndrome: an update on risk factors for pregnancy outcome.	۳۷
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۶	Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy.	۳۸
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۷	HYdroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with AnTIphospholipid Antibodies (HYPATIA) protocol: a multinational randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in addition to standard treatment in pregnant women with antiphospholipid syndrome or antibodies.	۳۹
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۳	Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012.	۴۰
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۵	The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th international congress on antiphospholipid antibodies technical task force report on antiphospholipid syndrome clinical features.	۴۱
ایالات متحده آمریکا	۱۹۷۶	Raynaud phenomenon in pregnancy.	۴۲
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۸	Pregnancy in systemic sclerosis.	۴۳
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۲	Pregnancy issues in scleroderma. <i>Autoimmunity reviews</i> .	۴۴
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۶	Pregnancy in patients with autoimmune disease: a reality in 2016.	۴۵
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۵	Systemic vasculitis and pregnancy: a multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies.	۴۶
ایالات متحده آمریکا	۲۰۱۲	Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature.	۴۷
آمریکای شمالی	۲۰۱۷	Rheumatic Disease Clinics.	۴۸

کانادا	۲۰۱۹	Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and meta-analysis	۴۹
کانادا	۲۰۱۵	Pregnancy outcome in patients with systemic vasculitis: a single-centre matched case-control study.	۵۰
کانادا	۲۰۱۱	Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies.	۵۱
کانادا	۲۰۱۱	Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts.	۵۲
ایتالیا	۱۹۹۳	Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss vasculitis) in pregnancy.	۵۳
ایتالیا	۲۰۱۲	successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. 2012.	۵۴
ایرلند	۲۰۱۷	Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: a multicenter study.	۵۵
ایرلند	۲۰۱۸	Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with systematic lupus erythematosus.	۵۶
فنلاند	۲۰۱۸	Antiphospholipid syndrome—an update	۵۷
ایران	۲۰۱۵	Hepatoprotective effect of Matricaria chamomilla. L in paraquat induced rat liver injury.	۵۸
ایران	۲۰۱۶	Effect of the Cardio First Angel™ device on CPR indices: a randomized controlled clinical trial.	۵۹
ایران	۲۰۲۱	Evaluation of the Ovarian Reserve in Women With Systemic Lupus Erythematosus.	۶۰
برزیل	۲۰۲۰	Investigation of Protective Effect of Matricaria Chamomilla L. Extract on Methotrexate-Induced Hepatotoxicity in Wistar Rat.	۶۱
ژاپن	۲۰۱۶	Changes in serum ceruloplasmin levels based on immunomodulatory treatments and melatonin supplementation in multiple sclerosis patients.	۶۲
چین	۲۰۱۸	Teratogenic Effects of Some Factors on the Human Fetus: A Review study.	۶۳
چین	۲۰۲۱	Systemic autoimmune diseases and recurrent pregnancy loss: research progress in diagnosis and treatment.	۶۴
پرتغال	۲۰۲۱	Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: a Portuguese Case–Control Study.	۶۵

بحث

ورم، سفتی مفصلی است. این بیماری محدود به مفاصل و استخوان ها نیست و قادر است سایر بافت های بدن مانند عروق، اعصاب و تاندون ها را نیز درگیر کند. میزان شیوع این بیماری در زنان تا ۳ برابر بیش تر از مردان است و بالاترین شیوع آن بین رده سنی ۴۰ تا ۶۰ سال می باشد. علت اصلی بروز این بیماری هنوز شناسایی نشده است اما عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی در بروز این عارضه جز عوامل تاثیر گذار شناسایی شده اند (۴).

هدف از مطالعه حاضر مرور روایتی بیماریهای خودایمنی در بارداری بود، که بر اساس یافته ها به ترتیب به بحث در زمینه مربوطه می پردازیم.

آرتريت روماتوئيد (RA) Rheumatoid Arthritis

آرتريت روماتوئيد يك بیماری مزمن است که میتواند چندین مفصل را درگیر کند. از شایع ترین علامت آن درد،

مدیریت:

امروزه مدیریت آرتریت مبتنی بر تشخیص و درمان زودهنگام با هدف دستیابی به بهبودی با استراتژی درمان می باشد. علاوه بر این، در دهه گذشته، شواهدی مبنی بر استفاده ایمن اکثر داروهای ضد روماتیسمی تعدیل کننده بیماری و بازدارنده های عامل نکروز تومور Tumor Necrosis Factor Inhibitors (TNFi) در دوران بارداری و شیردهی با تأثیر چشمگیر بر مدیریت عمومی زنان مبتلا به آرتریت ارائه شده است (۱۷).

درمان مناسب بیماران مبتلا به آرتریت قبل از دوران بارداری و در طی آن دوران و در زمان شیردهی باید با هدف پیشگیری یا سرکوب فعالیت بیماری در مادر انجام شود. قبل از مصرف هر گونه دارو، باید از بی ضرر بودن آن برای نوزاد اطمینان حاصل کرد (۱۸).

به طور رایج، اولین خط درمان در دوران بارداری، تا سه ماهه سوم داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی است. در صورت کافی نبودن داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، گلوکوکورتیکوئیدها در دوز کم نیز مفید می باشد. درمان خط دوم برای فعالیت متوسط بیماری شامل هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین و آزاتیوپرین است. مهار کننده های TNF ممکن است به عنوان درمان خط سوم در بیماری های شدید مورد استفاده قرار گیرد، اما آنچه حائز اهمیت است، ضرورت مراقبت و احتیاط و مدت زمان مصرف هر یک از داروها است (۱۷، ۱۹).

به دلیل افزایش شدت بیماری در دوران پس از زایمان (۱۵)، ارتباط تنگاتنگ بیمار با پزشک برای ارزیابی سریع و درمان بهینه در دوران شیردهی مهم است. در این دوران نیز، متوترکسات و لِفِلونوماید نباید مصرف شوند، اما داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، گلوکوکورتیکوئیدها با دوز کم، هیدروکسی کلروکین، سولفاسالازین، آزاتیوپرین و بازدارنده های عامل نکروز تومور Tumor Necrosis Factor Inhibitors (TNFi) در دوران شیردهی کاملاً بی خطر تلقی می شوند (۱۸). اگر چه که اغلب از زنان مبتلا به آرتریت روماتیسمی خواسته می شود تا بارداری خود را به منظور

تفاوت دیدگاه در مورد بیماری آرتریت روماتوئید و بارداری بسیار است. تعدادی از مطالعات بر خطر ابتلا به آرتریت روماتوئید بعد از بارداری و افزایش خطر بعد از زایمان تأکید دارند. در طی یک مطالعه گذشتہ نگر در فنلاند که بر روی ۷۳۲ بیمار زن مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام گرفت، نتایج نشان داد که تقریباً ۱۰٪ از گروه ها در ۶ ماه پس از زایمان دچار بیماری آرتریت شده اند (۸). برخی مطالعات نشان داد که میزان این بیماری در دوران بارداری کاهش یافت ولی خطر ابتلا به آن در طی یکسال بعد از زایمان، به ویژه در ۳ ماه اول پس از زایمان، بگونه چشمگیری افزایش یافته است (۹، ۱۰). در مطالعه خاشان که به بررسی دو گروه زنان باردار و زنان غیر باردار با بیماری آرتریت پرداخته شده است، نتایج نشان داد که خطر بیماری آرتریت در زنان باردار با زایمان طبیعی در مقایسه با جمعیت عمومی زنان غیر باردار، به ویژه پس از ۳ سال، بسیار کمتر است (۱۱).

نتایج چندین مطالعه ی دیگر نیز نشان از این دارد که خطر ابتلا به آرتریت در زنانی که قبلاً بارداری را تجربه کرده اند در مقایسه با زنان نخست زا کاهش یافته است (۱۲)، برخی از مطالعات نیز ارتباطی بین بارداری و خطر آرتریت نیافتند (۱۳، ۱۴). اعتقاد بر این است که به طور کلی تا ۶۰٪ فعالیت بیماری آرتریت در دوران بارداری بهبود می یابد، که دلیل آن تعدیل ایمنی در دوران بارداری به دلیل سطح بالای پروژسترون می باشد. با این حال، در ۴۰٪ بیماران پس از زایمان، احتمالاً به دلیل قطع پروژسترون، بیماری با شدت بیشتری مشاهده می شود. در حال حاضر، شدت بیماری پس از زایمان به دلیل مصرف داروهای سرکوب کننده ی بیماری، کمتر از موارد قبلی است (۱۵).

احتمال زایمان زودرس، دیابت بارداری، بیماری های التهابی مانند بیماری التهابی روده، و عوارض زخم و ترومبوآمبولی در زنان مبتلا به آرتریت فعال، در دوران بارداری بیشتر است. ناهنجاری های مادرزادی و محدودیت آرتریت فعال و پره اکلامپسی و فشار خون بارداری مورد بحث است (۱۶).

گروه بدون بیماری افزایش یافت (۲۶). همچنین مشاهده شده است که خطر ابتلا به ام.اس در مادران یک سال بعد از زایمان طبیعی، کمتر بود (۱۱).

مدیریت:

مسئله درمانهای دارویی هم در دوران بارداری و هم در دوران لقاح به دلیل اثرات احتمالی تراژوژنیک که بر جنین ممکن است وارد کنند، بسیار مهم می باشد. به همین دلیل توصیه می شود که بیمارانی که تحت درمان هستند باید حداقل یک دوره پیشگیری دو ساله را طی کنند و سپس با قطع داروها اقدام به باروری داشته باشند و از آن جایی که دوران بارداری به عنوان تعدیل کننده بیماری است، فعالیت بیماری در این دوران کاهش می یابد بنابراین بهتر است از مصرف دارو در این دوران خودداری شود (۲۷-۲۹). به طور کلی درمانها شامل استفاده کوتاه مدت از کورتیکواستروئیدها با دوز بالا برای درمان عودهای بالینی و نیز استفاده از داروهای تعدیل کننده بیماری می-باشد (۲۳).

لوپوس اریتماتوز سیستمیک Systemic lupus erythematosus (SLE)

SLE یک بیماری اتوایمیون شایع است که به طور عمده زنان در سنین باروری را تحت تاثیر قرار می دهد. شروع بیماری معمولاً در بین ۳۰-۴۰ سالگی می باشد (۳۰، ۳۱). بیماری مولتی سیستم بوده و یک نفر از هر هزار نفر جمعیت را گرفتار می کند. علائم شایع این بیماری خستگی، تب، ضایعات پوستی و درگیری کلیوی می باشد. به نظر می رسد که مجموعه ای از فاکتورهای ژنتیکی، محیطی و هورمونی عامل ایجاد کننده این بیماری باشند (۳۲). در دهه های اخیر، بهبود در میزان بقاء و کیفیت زندگی در بیماران با SLE، منجر به افزایش تعداد حاملگی های مشاهده شده در طی دوره بیماری شده است (۳۳).

حاملگی در بیماران SLE با برخی مشکلات مامایی و نوزادی عارضه دار می شود. برخی مطالعات قبلی نشان داده اند که زنان باردار با SLE در معرض خطر بالاتر عوارض حاملگی هستند (۳۴). در کنار افزایش میزان سقط تکراری

کنترل بهتر بیماری به تعویق بیندازند، ولیکن افزایش سن مادر میزان عوارض زنان و زایمان را افزایش می دهد. بیماریهای همراه قبلی از قبیل فشار خون بالا، دیابت شیرین و بیماری تیروئید از جمله عوامل خطر برای حاملگی پیچیده در بیماران مبتلا به آرتریت می باشد. به احتمال زیاد روش سزارین در زنان مبتلا به آرتریت، خطر بیشتری نسبت به جمعیت عمومی زنان دارد (۲۰).

مولتیپل اسکلروزیس (ام.اس)

ام.اس، یک بیماری اتوایمن، التهابی، مزمن و ناتوان کننده سیستم عصبی مرکزی است و حدود ۳ میلیون نفر را در سراسر جهان درگیر کرده است. نسبت ابتلا به این بیماری در زنان ۳ برابر مردان است و سن ابتلا به این بیماری ۲۰ تا ۴۵ سال می باشد (۲۱). بنابراین میتوان گفت اکثریت افراد مبتلا به ام.اس، زنان در سنین باروری هستند. تا سال ۱۹۵۰، تصور بر این بود که بارداری اثر نامطلوبی بر فعالیت بیماری دارد لذا به زنانی که مبتلا به ام.اس بودند، توصیه می شد که از باردار شدن اجتناب کنند. اما با پیشرفت علم مشخص شد که این مسئله نادر است و حتی عده ای از محققین اعتقاد داشتند که باردار شدن اثرات مطلوبی بر فعالیت بیماری دارد. در این میان عده ای نیز اعتقاد بر بی تاثیر بودن بارداری بر روی این بیماری را داشتند (۲۲).

در هر صورت آنچه واضح و آشکار است این است که افرادی که قصد بارداری دارد باید تحت نظارت باشند و این اطمینان به دست بیاید که بیماری ام.اس هیچ اثر مهمی بر تکامل و رشد جنین نمی گذارد و در ضمن، باید خطر ژنتیکی ابتلا به ام.اس بررسی و مورد بحث قرار گیرد. با وجود غیر ارثی بودن بیماری ام.اس، خطر ابتلا به این بیماری در افرادی که هر دو والدین مبتلا به این بیماری هستند و ژنهای حساس را دارا هستند، بالاتر می باشد (۲۳-۲۵).

نتایج حاصل از یک مطالعه اولیه مبتنی بر جمعیتی نشان داد که تفاوت معنی داری از لحاظ بارداری، زایمان و سقط جنین در گروه افراد سالم با افراد مبتلا به ام.اس وجود نداشت، اما احتمال شروع ام.اس در سال بعد از بارداری در

مدیریت:

هنگام تصمیم به بارداری، داروهای مصرفی باید از لحاظ اثرات بر جنین بررسی گردد. از داروی هیدروکسی کلروکین، گلوکوکورتیکوئیدهای خوراکی، آزاتیوپرین، سیکلوسپورین A و تاکرولیموس می‌توان برای مدیریت تشدید بیماری SLE در دوران بارداری استفاده کرد. داروهای ضد مالاریا مانند کلروکین و هیدروکسی کلروکین، که اغلب در بیماران مبتلا به SLE استفاده می‌شوند، در کنترل فعالیت بیماری و جلوگیری از شعله‌ور شدن بیماری بی‌خطر و موثر هستند (۱۷، ۴۰).

نقش محافظتی آسپرین با دوز پایین Low-dose aspirin (LDA) در برابر زایمان زودرس، پره اکلامپسی شدید و محدودیت رشد داخل رحمی جنین در بیماران غیر خود ایمنی گزارش شده است. بر این اساس، زنان مبتلا به SLE از LDA، ترجیحاً قبل از بارداری یا حداکثر تا ۱۲ هفته حاملگی استفاده می‌کنند. در زنان مبتلا به APS مرتبط با SLE، درمان با LDA و هپارین برای کاهش خطر پیامدهای نامطلوب بارداری توصیه می‌شود. مصرف مکمل کلسیم، ویتامین D و اسید فولیک همانند سایر افراد نرمال باردار، در بیماران مبتلا به SLE نیز توصیه می‌گردد (۴۱).

بیماران مبتلا به SLE باید در در پیگیری‌هایی که در دوران بارداری دریافت می‌کنند، از جمله ویزیت‌های منظم (هر ۴ هفته یک بار) از علائم اولیه جرقه بیماری یا عوارض بارداری آگاهی یابند. ارزیابی باید شامل معاینه فیزیکی، کنترل فشار خون و ارزیابی منظم شمارش خون، عملکرد کلیه و کبد باشد (۴۲). فعالیت کلیوی با پیامدهای نامطلوب بارداری ارتباط دارد و باید با دفع پروتئین ادرار، تجزیه رسوب ادرار، هم‌چوری گلومرولی و میزان فیلتراسیون کراتینین/گلومرولی سرم کنترل شود. به طور کلی، جرقه‌های خفیف در دوران بارداری را می‌توان با هیدروکسی کلروکین و یا استروئیدهای خوراکی با دوز پایین درمان کرد، در حالی که بیماری متوسط یا شدید

و مرگ داخل رحمی جنین، مشکلاتی از قبیل زایمان زودرس، محدودیت رشد داخل رحمی، عقب ماندگی رشد داخل رحمی، اختلالات فشار خون بالا و پارگی زودهنگام کیسه آب مشاهده گردیده است. به نظر می‌رسد پره اکلامپسی، اکلامپسی شایع‌ترین عارضه مامایی باشد (۳۵). SLE مادری منجر به ترومبوسیتوپنی، هیپاتواسپلنومگالی، انسداد کامل قلبی، فیبروآلستوز اندوکاردیال در جنین و نوزاد می‌شود (۳۶).

نگرانی عمده دیگر، تاثیر حاملگی بر روی SLE می‌باشد. اختلال در تطابق ایمنی مادر وابسته به حاملگی از عوامل احتمالی آن می‌باشد. همچنین SLE ممکن است با سندرم آنتی فسفولیپید Anti-Phospholipid Syndrome (APS) ثانویه که مشخصه آن سقط‌های تکراری و دیگر تظاهرات سیستمیک می‌باشد، همراه باشد (۳۷).

نفريت لوپوس (Lupus nephritis (LN)، یکی از جدی‌ترین عوارض SLE است که می‌تواند زندگی را تهدید کند. در دوران بارداری، فیزیولوژی کلیه تغییر می‌کند و اتساع عروقی فیزیولوژیکی گردش خون سیستمیک مادر نیاز به افزایش ۵۰ تا ۶۰ درصدی در میزان فیلتراسیون گلومرولی با کاهش همزمان کراتینین سرم را به همراه دارد. حاملگی ممکن است اثراتی بر عملکرد کلیه‌ها داشته باشد، که منجر به پیامدهای نامطلوب مانند از دست دادن جنین و پره اکلامپسی است. همچنین تشخیص نفريت فعال در بارداری از پره اکلامپسی دشوار است. هر دو با پروتئینوری و افزایش سطح کراتینین همراه هستند (۳۸).

عبور برخی اتوانتی‌بادی از جفت به نوزاد، می‌تواند منجر به بیماری لوپوس نوزادان شود. تظاهرات بالینی در نوزاد مشابه مواردی است که در SLE دیده می‌شود که از جمله‌ی آنها ضایعه پوستی، اختلال عملکرد کبدی یا ناهنجاری‌های خونی بوده و بلوک مادرزادی قلب شدیدترین تظاهر این بیماری می‌باشد. زنان مبتلا به SLE پیش از بارداری و همچنین در دوران بارداری و شیردهی نیاز ضروری به مشاوره و انتخاب صحیح درمانی دارند (۳۹).

کاهش جریان خون در سرخرگ های رحم که با سونوگرافی فراصوتی داپلر مورد سنجش قرار میگیرد، بازتابی غیر مستقیم از عدم کفایت جفت و یا پره اکلامپسی است و از این رو برای خانم های حامله مبتلا به سندرم ضد فسفولیپید بایستی اولتراسونوگرافی به منظور رشد جنین، حجم مایع آمنیون و سونوگرافی داپلر برای ارزیابی جریان خون در انتهای دیاستول در شریان های جفت انجام گیرد. نرمال بودن جریان خون در شریان های رحم در هفته ۲۰ تا ۲۴ حاملگی پیش بینی کننده مطلوب برای وضعیت جنین است (۴۸).

آسیب شناسی سقط مکرر در سه ماهه اول حاملگی در همراهی با آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی متفاوت از آسیب شناسی مرگ و میر در ماه های آخر حاملگی می باشد. سقط در سه ماهه اول ناشی از بازدارندگی مستقیم تکثیر سلول های تروفوبلاست ها توسط آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی است. تظاهرات ماه های آخر حاملگی سندرم ضد فسفولیپید از قبیل پره اکلامپسی، عقب افتادگی رشد جنین و تولد نوزاد مرده در نتیجه اختلالات عملکرد جفت می باشد که فرآیند نهایی آن ناتوانی سلول های تروفوبلاست در مدل دادن به سیستم شریان های مارپیچی رحم است که در این فرآیند کاهش جریان خون رسانی مادر به جفت و ایسکمیک شدن آن را به دنبال دارد (۴۹). کاهش خون رسانی با افزایش فشار سرعت عبور خون موجب صدمه به جفت شده که از یک طرف آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی با اثرات بازدارندگی و تهاجمی روی تکثیر سلول های تروفوبلاست موجب آپوپتوز آنها شده و از سوی دیگر پدیده های التهابی در سطح اتصال جفت به رحم را ایجاد می کند (۵۰).

مدیریت:

هنوز دستورالعمل های بالینی قطعی در خصوص این بیماری ارائه نشده است، ولی درمان استاندارد فعلی APS شامل استفاده از LDA ۷۵/۱۵۰ میلی گرم در روز در ارزیابی پیش از بارداری و هپارین با وزن مولکولی کم می

ممکن است نیاز به متیل پردنیزولون وریدی یا استروئیدهای خوراکی با دوز بالا داشته باشد (۴۳).

بیماران باردار مبتلا به SLE باید تحت سونوگرافی منظم از جمله سونوگرافی داپلر جریان عروق ناف و رحم در هفته ۲۰-۲۴ و آزمایش غربالگری سه ماهه سوم بارداری برای غربالگری نارسایی جفت و محدودیت رشد داخل رحمی قرار گیرند. اسکن سونوگرافی برای تشخیص محدودیت رشد داخل رحمی و در نهایت تعیین زمان زایمان برای کاهش عوارض و مرگ و میر دوران بارداری بسیار مهم است. اکوکاردیوگرافی جنین در صورت مشکوک شدن به نارسایی قلبی یا میوکاردیت توصیه می گردد (۴۴). دیابت بارداری، باید از طریق سطوح گلوکز خون (ناشتا و بعد از غذا)، آزمایش خوراکی تحمل گلوکز در هفته ۲۴-۲۸ بارداری، به ویژه هنگامی که از استروئیدها استفاده می شود، ارزیابی شود. فلج SLE می تواند پس از زایمان رخ دهد. در نتیجه، نظارت دقیق در جهت پیشگیری از تشدید بیماری در دوران بارداری و پس از آن الزامی است (۴۵).

سندرم آنتی فسفولیپید Antiphospholipid syndrome (APS)

APS، یک بیماری اتوایمیون سیستمیک است (۴۶). عوارض حاملگی سندرم ضد فسفولیپید متعدد است که در این میان سقط در کمتر از ۱۰ هفتگی حاملگی شایع تر است. عوارضی از قبیل پره اکلامپسی، اکلامپسی و جدا شدن نابهنگام جفت برای مادر می تواند مرگ آور باشد. علیرغم انتقال آنتی بادی های ضد فسفولیپیدی و یا آنتی بادی های لوپوس از طریق جفت پدیده های ترومبوتیک و یا لوپوس در نوزاد مشاهده نگردیده است. چندین فاکتور خطر، پیش بینی کننده نامطلوب وضعیت حاملگی است. همراه بودن سندرم ضد فسفولیپید با بیماری های اتوایمیون دیگر به ویژه لوپوس، تاریخچه ترومبوز قبلی، کاهش سطح کمپلمان و مثبت شدن لوپوس آنتی کوآگولانت و یا مثبت شدن برای آزمایش های سه گانه از فاکتورهای خطر و پیش بینی عواقب نامطلوب حاملگی است (۴۷).

سندرم شوگرن

در سندرم شوگرن، سیستم ایمنی بدن به غده‌های سازنده اشک و بزاق حمله می‌کند. این وضعیت، ترشحات بدن را از نظر کیفیت و کمیت کاهش می‌دهد و در نهایت به علائمی مانند خشکی چشم و خشکی دهان منجر می‌شود. حدود ۴ میلیون نفر در سرتاسر جهان به سندرم شوگرن مبتلا هستند و متوسط سن شروع این سندرم، اواخر دهه ۴۰ سالگی است. دانشمندان فکر می‌کنند که ترکیبی از مسائل ژنتیکی و تماس با ویروس‌ها یا باکتری‌ها، باید علت ابتلا به این بیماری باشند.

با این حال، بررسی‌های آنان نشان می‌دهند که غدد درون‌ریز و سیستم عصبی هم احتمالاً در سندرم شوگرن نقش دارند. درمان سندرم شوگرن نسبت به اینکه کدام قسمت از بدن را تحت تاثیر قرار دهد تعیین می‌گردد. سندرم شوگرن یک بیماری مزمن است که می‌تواند به عنوان سندرم شوگرن اولیه یا به عنوان یک وضعیت ثانویه به وجود آید (۵۷).

این بیماری که از شایع‌ترین بیماری‌های خودایمنی می‌باشد زنان را بیشتر از مردان درگیر کرده و عمدتاً دهه چهارم زندگی زنان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. دانشمندان فکر می‌کنند که ترکیبی از مسائل ژنتیکی و تماس با ویروس‌ها یا باکتری‌ها، باید علت ابتلا به این بیماری باشند. بلوک قلبی مادرزادی از شدیدترین عارضه‌ای است که ممکن است فرزندان زنان مبتلا به سندرم شوگرن را تحت تاثیر قرار دهد (۵۸).

مدیریت:

اکوکاردیوگرافی جنین باید به طور هفتگی از هفته ۱۶ بارداری به بعد در مادرانی که قبلاً فرزند مبتلا به بلوک کامل قلبی مادرزادی داشتند، انجام شود. درمان مادر با استروئیدهای فلورین شده مانند دگزامتازون یا بتامتازون می‌تواند آسیب التهابی بافت گره‌ای را که با واسطه آنتی بادی ایجاد می‌شود کاهش دهد. درمان جایگزین یا اضافی شامل پلاسمافرزیس، ایمونوگلوبولین‌های تزریقی و بتا سمپاتومیمتیک می‌باشد (۴۰).

باشد (۴۰). LDA اگر قبل از لقاح شروع شود و در دوران بارداری حفظ شود موثرتر از مصرف آن در هنگام آغاز بارداری خواهد بود (۵۱). مطالعات نشان داده‌اند که LDA به طور مستقل با یک نتیجه مطلوب برای جنین همراه است به طوریکه درمان LDA قبل از بارداری در زنان، خطر زایمان زودرس را کاهش می‌دهد که دلیل آن احتمالاً به علت تحریک عروق ارتجاعی شرایین مارپیچی رحم و بهبود جریان خون جفت است (۵۲). ۷۰٪ از زنان مبتلا به APS قادرند با LDA و داروهای ضد انعقاد یک نوزاد سالم به دنیا آورند. از این رو، ۳۰٪ باقیمانده به عنوان APS مقاوم به درمان مامایی تعریف می‌شود و اگر از دست دادن حاملگی به دلیل آنتی‌ترومبوتیک‌های جنینی یا به دلایلی مستقل از APS نبوده باشد، ممکن است درمان بیشتری مورد نیاز باشد. گلوکوکورتیکوئیدها، هیدروکسی کلروکین، ایمونوگلوبولین وریدی و پلاسما درمانی باید در نظر گرفته شوند (۵۳).

نقش پردنیزولون در APS هنوز مورد بحث است. استروئیدها مطمئناً در بیماری‌های همراه SLE و در طول شعله‌ور شدن بیماری (به ویژه در دوز کم ۱۰ میلی‌گرم در روز) مفید هستند. درمان با ایمونوگلوبولین‌های تزریقی پیشنهاد شده است اما هنوز ابهاماتی در خصوص تاثیر آن بر روی سقط جنین و کاهش میزان تولد زنده‌ی نوزادان وجود دارد (۵۴). هیدروکسی کلروکین یک رویکرد امیدوارکننده است و به دلیل سهولت تجویز و اثربخشی، به عنوان بهترین روش درمانی خوراکی تعریف شده است. دوز ۴۰۰ میلی‌گرم موثرتر از دوز کم ۲۰۰ میلی‌گرم است، به ویژه اگر قبل از بارداری شروع شود (۵۵). مطالعات وسیعتری در جهت درک بهتر از تاثیر این عوامل بر پیامدهای بارداری، قبل از شروع هر نوع درمانی مورد نیاز است. انتظار می‌رود که هیدروکسی کلروکین برای بهبود نتیجه بارداری در زنان مبتلا به آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید شواهد قابل قبولی از تاثیر این دارو در زنان باردار با آنتی‌فسفولیپید سه‌گانه مداوم در مقایسه با دارونما و همچنین درمان استاندارد ارائه دهد (۵۶).

اسکلروز سیستمیک (SS) Systemic sclerosis

اسکلروز سیستمیک به عنوان یکی دیگر از اختلالات خود ایمنی، با تغییر در بافت و ظاهر پوست مشخص می شود که به دلیل افزایش تولید کلاژن می باشد. احتمالاً به دلیل بالا بودن سن شروع و نادر بودن این بیماری، اغلب در رابطه با بارداری مورد مطالعه قرار نگرفته است. بارداری در زنان مبتلا به آن قبلاً به دلیل نگرانی از پیامدهای ضعیف توصیه نمی شد (۵۹)، نتایج مطالعات در خصوص بارداری های همراه با اسکلروز سیستمیک متفاوت است برخی اعتقاد بر افزایش خطر بارداری داشتند و برخی گزارش کردند که هیچ ارتباطی بین بیماری و بارداری وجود ندارد (۶۰).

زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد به عنوان پیامد مکرر بارداری در بیماران اسکلروز سیستمیک توصیف شده است. نتایج یک مطالعه ی سیستمیک که به بررسی وضعیت حاملگی ۱۰۹ فردباردار با بیماری اسکلروز سیستمیک در مقایسه با حاملگی در یک گروه کنترل پرداخته است، موارد زیر بیشتر متداول بودند: زایمان زودرس (۲۵٪ در مقابل ۱۲٪)، زایمان زودرس شدید (کمتر از ۳۴ هفته) (۱۰٪ در مقابل ۵٪)، محدودیت رشد داخل رحمی (۶٪ در مقابل ۱٪) و نوزادان با وزن بسیار کم (۵٪ در مقابل ۱٪). طبق نتایج حاصل از این مطالعه تفاوت قابل توجهی در نتایج حاملگی بین دو گروه مشاهده نشده است (۶۱). اختلال عملکرد تیروئید و تیروئیدیت هاشیموتو از ویژگی های مشترک بیماری اسکلروز سیستمیک می باشد. از آنجا که تیروئید با شکست حاملگی همراه است، وجود آن در زنان مبتلا به اسکلروز سیستمیک ممکن است به طور بالقوه بر نتیجه حاملگی تأثیر بگذارد. شیوع بیشتری از تیروئیدیت هاشیموتو در زنان مبتلا به اسکلروز سیستمیک با نارسایی حاملگی ثبت شده است (۶۲).

در اسکلرودرمی سیستمیک، با آنکه ممکن است تغییرات عروقی در جفت، باعث زایمان زودرس شود، ولی بیشتر بیماران مبتلا با رعایت دستورات پزشکی، می توانند حاملگی بی خطری را گذرانده و نوزادان سالمی داشته باشند. یکی از توصیه های مهم برای بیماران مبتال به اسکلرودرمی این است که پس از شروع بیماری، پیش از

اقدام به حاملگی چند سال صبر کنند. علت این توصیه این است که در ۳ سال اول بیماری، خطر ایجاد عوارض شدید در قلب، ریه یا کلیه ها زیادتر است که ممکن است برای بیمار و جنین مضر باشد. در هر حال در دوره حاملگی، کنترل بیماری و حاملگی توسط پزشک روماتولوژیست و متخصص زنان ضروری است (۶۳).

مدیریت:

نکات کلیدی برای درمان اسکلرودرمی طی بارداری شامل، ارزیابی سریال جمع آوری ادرار ۲۴ ساعته برای کلیرنس کراتینین و پروتئین توتال، فیزیوتراپی برای کنتراکچرهای دست، درمان آنتی هیپرتانسیو(بلوک کننده های کانال کلسیم) اجتناب از مهارکننده آنزیم تبدیلکننده آنژیوتانسین، پردنیزون برای میوزیت همراه، آنتی اسید و متوکلوپرامید برای جلوگیری از ریفلاکس ازوفازیت شدید، دیالیز در حضور نارسایی کلیه، طرح ریزی مراقبت جنینی از جمله سونوگرافی تعیین سن بارداری در همان اوایل، انجام سونو سریال برای رشد جنین و سونوگرافی بیوفیزیکال هفتگی با شروع در ۳۶ هفته در بیماران بدون عارضه یا در ۲۸ هفته و بعد از آن در صورت محدودیت رشد داخل رحمی و بدتر شدن عملکرد کلیه یا هیپرتانسیون (۶۴).

واسکولیت سیستمیک

بیماری واسکولیت از بیماری های نادر است که از ویژگی های آن التهاب عروق خونی است. هر سال ۱۰-۱۵ مورد در هر یک میلیون نفر گرفتار این بیماری می شوند. این بیماری بیشتر در افراد بالای ۵۰ سال دیده می شود بنابراین معمولاً زنان را پس از سن باروری تحت تأثیر قرار می دهد همچنین امکان ابتلای کودکان و جوانان به این بیماری وجود دارد. گزارش حاملگی در این بیماران بسیار محدود است. ویژگی مشترک اکثریت بیماران مبتلا، ارتباط بین فعالیت بیماری و پیامد حاملگی، از نظر زایمان زودرس و سزارین است (۶۵، ۶۶).

واسکولیت مرتبط با آنتی بادی های سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA

انفارکتوس میوکارد و کالبد شکافی آئورت به ندرت اتفاق می افتد، اما مدیریت آن در دوران بارداری بسیار مشکل است (۶۸). نتایج حاملگی در زنان با بیماری بهجت کاملاً مشابه آنچه در جمعیت عمومی زنان و زایمان اتفاق می افتد است (۷۲). یکی از نکاتی که باید در این بیماران مورد توجه قرار گیرد، خطر ابتلا به ترومبوز در دوران بارداری و دوران پس از بارداری است که به خودی خود خطر ترومبوتیک بالاتری دارد (۶۵).

مدیریت:

از جمله داروهایی که معمولاً در درمان واسکولیت سیستمیک استفاده می شود، متوترکسات، مایکوفنولات موپتیل و سیکلوفسفامید می باشد که اثرات تراژونیک به هنگام مصرف آنها تشخیص داده شده اند و باید قبل از لقاح مصرف آنها متوقف شود. لوفلونومید اثرات مضر بر روی جنین نشان می دهد و باید ۲۴ ماه قبل از بارداری متوقف شود (۶۵). به نظر می رسد آزاتیوپرین، تزریق ایمونوگلوبین وریدی، هیدروکسی کلروکین، کلشی سین، سیکلوسپورین و تاکرولیموس با بارداری سازگار هستند. گلوکوکورتیکوئیدها سنگ بنای درمان واسکولیت هستند (۷۳).

نقاط قوت و ضعف مطالعه:

نقطه قوت مطالعه، نوع مطالعه بود، چرا که با انجام مطالعه مروری، نتایج مطالعات مختلف بصورت مجتمع در یک مطالعه واحد آورده می شود. نقطه قوت دیگر ورود انواع مطالعات به پژوهش بود. نقطه قوت دیگر اینکه اکثریت مقالات مورد بررسی قرار گرفته متعلق به کشورهای بودند که در سطح بالای سیستم خدمات بهداشتی و درمانی قرار دارند. نقطه ضعف اینکه اگر اینگونه پژوهش ها از مرور سیستماتیک استفاده شود، ارزش مطالعه بیشتر است. در تحقیق حاضر بدلیل تنوع روش و نتایج مطالعات، این مسئله مقدور نبود. محدودیت مطالعه عدم دسترسی کامل به برخی مقالات بود که سعی گردید با ورود مقالات مروری این محدودیت جبران گردد.

معمولاً در دوران بارداری روند بیماری را بدتر می کند. شایع ترین عارضه توصیف شده در بیماران مبتلا به گرانولوماتوز با پلی آنژیت Granulomatosis with polyangiitis (GPA) و گرانولوماتوز ائوزینوفیلیک با پلی آنژیت Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) زایمان زودرس بود. عوارض دیگری مانند پره اکلامپسی، پارگی زودرس غشاها، سقط خودبه خود، خونریزی قبل از زایمان و هماتوم رتوپلاستال گزارش شده است (۶۷، ۶۸). داده های محدودی برای پلی آنژیت میکروسکوپی Microscopic polyangiitis (MPA) گزارش شده است که شامل مرگ مادر، وزن کم هنگام تولد، نارس بودن و بروز سندرم شبیه پلی آنژیت میکروسکوپی در نوزادان است (۶۸). از طرف دیگر اگر حاملگی در طول شعله ور شدن بیماری اتفاق بیفتد یا بیماری کنترل نشود، عوارض واسکولیت مادر می تواند بسیار شدید باشد. در بیماران با پلی آنژیت میکروسکوپی علائم عمدتاً شامل بثورات، تورم مفصل، درد و تب است. پیامدهای بارداری در بیماران مبتلا به پلی آرتریت ندوزا (PAN) Polyarteritis nodosa به طور کلی خوب است. عوارض گزارش شده شامل زایمان زودرس و محدودیت رشد داخل رحمی است (۶۹).

تعدادی از مطالعات بر بارداری در بیماران مبتلا به آرتریت تاکایاسو Takayasu's arteritis و بیماری بهجت متمرکز شده است، در درجه اول به این دلیل که هر دوی آنها بر جوانان زیر ۴۰ سال به ویژه زنان تأثیر می گذارد. شایع ترین عوارض گزارش شده در بیماران مادران مبتلا به آرتریت تاکایاسو، اختلالات فشار خون بالا بود، به ویژه در دوران پس از زایمان (فشار خون بارداری، پره اکلامپسی، اکلامپسی). عوارض جنینی شامل محدودیت رشد داخل رحمی و وزن کم هنگام تولد نوزادان می باشد که عمدتاً به دلیل زایمان زودرس از ۸ تا ۵۰ درصد متغیر بود و در یک بررسی سیستماتیک حدود ۲۳ درصد تخمین زده شده است (۷۰). به نظر می رسد بارداری تأثیر زیادی بر پیامد بیماری ندارد (۷۱). در هر صورت، در صورت بروز عوارض، عواقب آن می تواند شدید باشد. ایجاد آنوریسم آئورت، سکتة مغزی، نارسایی احتقانی قلب، نارسایی آئورت،

نتیجه‌گیری

مراجع

- [1] Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *Journal of autoimmunity*. 2009;33(3-4):197-207.
- [2] Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(3):119-25.
- [3] Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990–1999. *Arthritis Care & Research*. 2007;57(4):612-8.
- [4] De Carolis S, Moresi S, Rizzo F, Monteleone G, Tabacco S, Salvi S, et al. Autoimmunity in obstetrics and autoimmune diseases in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2019;60:66-76.
- [5] Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojaco A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;33(6):101369.
- [6] Chighizola CB, Lonati PA, Trespidi L, Meroni PL, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy and in systemic autoimmune rheumatic diseases during pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:2084.
- [7] Desai MK, Brinton RD. Autoimmune disease in women: endocrine transition and risk across the lifespan. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:265.
- [8] Somers EC. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020;64:3-10.
- [9] Oka M. Effect of pregnancy on the onset and course of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1953;12(3):227.
- [10] Lansink M, De Boer A, Dijkmans B, Vandenbroucke J, Hazes J. The onset of rheumatoid arthritis in relation to pregnancy and childbirth. *Clinical and experimental rheumatology*. 1993;11(2):171-4.
- [11] Khashan AS, Kenny LC, Laursen TM, Mahmood U, Mortensen PB, Henriksen TB, et al. Pregnancy and the risk of autoimmune disease. *PLoS One*. 2011;6(5):e19658.

بیماری های خود ایمنی در زنان بسیار بیشتر از مردان شایع است. تعدیل هورمونی در دوران بارداری و عوارض طولانی مدت بارداری مانند میکروکایمریسم جنین ممکن است بر خطر ابتلا به بیماری های خود ایمنی در آینده تأثیر بگذارد. برای زنان مبتلا به بیماری های خود ایمنی، بهینه سازی سلامت باروری مستلزم مداوم مراقبت های چندرشته‌ای بین روماتولوژیست ها، متخصصین زنان و زایمان است که قبل از بیان تمایل به بارداری شروع می شود. هنگام استفاده از روش های پیشگیری از بارداری، انتخاب روش درمانی باید با توجه به بیماری زمینه ای و ویژگی های آزمایشگاهی مانند آنتی بادی های آنتی فسفولیپیدی مورد توجه قرار گیرد. برای زنان پیش از یائسگی که تحت درمان گنادوتوکسیک قرار می گیرند، گزینه هایی برای حفظ سلامت تخمدان و باروری، حتی در مورد آنهایی که به بارداری آینده فکر نمی کنند، ملاحظه می شود. هر دو پیامد مادر و جنین با مراقبت های چند تخصصی و نظارت دقیق در دوران بارداری و دوران پس از زایمان و هنگامی که رژیم های درمانی سازگار با بارداری به منظور کنترل فعالیت بیماری زمینه ای حفظ می شود، بهینه می شود. گزینه های درمانی در دوران بارداری محدود است و باید مزایای مادر را در برابر خطر جنین سنجید. علاوه بر این، مشاوره قبل از تصور و یک رویکرد هماهنگ، با نظارت دقیق توسط یک تیم چندرشته ای، برای نتایج مطلوب ضروری است.

تضاد منافع

در مطالعه حاضر هیچگونه تضاد منافی وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

از نویسندگانی که متن کامل مقاله شان را در اختیارمان قرار دادند تشکر می کنیم.

- Changes in serum ceruloplasmin levels based on immunomodulatory treatments and melatonin supplementation in multiple sclerosis patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:2484.
- [22] Dobrakowski P, Bogocz M, Cholewa K, Rajchel M, Kapica-Topczewska K, Wawrzyniak S, et al. Month of birth and level of insolation as risk factors for multiple sclerosis in Poland. *Plos one*. 2017;12(4):e0175156.
- [23] Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2016;9(3):198-210.
- [24] Mescheriakova JY, Kreft KL, Hintzen RQ. Genetics of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Immunology*: Springer; 2013. p. 197-228.
- [25] Miller DH, Fazekas F, Montalban X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(5):527-36.
- [26] Leibowitz U, Antonovsky A, Kats R, Alter M. Does pregnancy increase the risk of multiple sclerosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1967;30(4):354.
- [27] Airas L, Saraste M, Rinta S, Elovaara I, Huang YH, Wiendl H, et al. Immunoregulatory factors in multiple sclerosis patients during and after pregnancy: relevance of natural killer cells. *Clinical & Experimental Immunology*. 2008;151(2):235-43.
- [28] Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(6):1157-68.
- [29] Coyle PK. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert opinion on drug safety*. 2014;13(12):1565-8.
- [30] Mohammadi P. Teratogenic Effects of Some Factors on the Human Fetus: A Review study. *Journal Mil Med*. 2018;19(5):423-31.
- [31] Vahedian-Azimi A, Miller AC, Hajjesmaieli M, Kangasniemi M, Alhani F, Jelvehmoghaddam H, et al. Cardiac rehabilitation using the Family-Centered Empowerment Model versus home-based cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction: a randomised controlled trial. *Open heart*. 2016;3(1):e000349.
- [12] Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(7):1842-8.
- [13] Jørgensen KT, Pedersen BV, Jacobsen S, Biggar RJ, Frisch M. National cohort study of reproductive risk factors for rheumatoid arthritis in Denmark: a role for hyperemesis, gestational hypertension and pre-eclampsia? *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(2):358-63.
- [14] Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, Mikuls TR, Saag KG, editors. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2003: Elsevier.
- [15] Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does rheumatoid arthritis really improve during pregnancy? A systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology*. 2019;46(3):245-50.
- [16] Lin H-C, Chen S-F, Lin H-C, Chen Y-H. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(4):715-7.
- [17] Skorpén CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(5):795-810.
- [18] Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(3):1-19.
- [19] Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHRP guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding—Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*. 2016;55(9):1693-7.
- [20] Aljary H, Czuzoj-Shulman N, Spence AR, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a retrospective population-based cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;33(4):618-24.
- [21] Adamczyk-Sowa M, Sowa P, Mucha S, Zostawa J, Mazur B, Owczarek M, et al.

- [42] Braga A, Barros T, Faria R, Marinho A, Rocha G, Farinha F, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: a Portuguese Case-Control Study. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;1-9.
- [43] Morales-Martínez FA, Salas-Castro C, García-Garza MR, Valdés-Martínez O, García-Luna SM, Garza-Elizondo M, et al. Evaluation of the Ovarian Reserve in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Family and Reproductive Health*. 2021;38-44.
- [44] Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: the old and the new. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7:433-46.
- [45] Jafari AA, Keikha M, Mirmoeeeni S, Rahimi MT, Jafari R. Parasite-based interventions on systemic lupus erythematosus (SLE): A systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 2021;102896.
- [46] Schreiber K, Hunt BJ. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Thrombosis research*. 2019;181:S41-S6.
- [47] De Carolis S, Tabacco S, Rizzo F, Giannini A, Botta A, Salvi S, et al. Antiphospholipid syndrome: an update on risk factors for pregnancy outcome. *Autoimmunity reviews*. 2018;17(10):956-66.
- [48] Deguchi M, Yamada H, Sugiura-Ogasawara M, Morikawa M, Fujita D, Miki A, et al. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with antiphospholipid syndrome: a multicenter study. *Journal of reproductive immunology*. 2017;122:21-7.
- [49] Linnemann B. Antiphospholipid syndrome—an update. *Vasa*. 2018.
- [50] Walter IJ, Haneveld MJK, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Limper M, Kooiman J. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: a systematic review and Meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;102901.
- [51] CARMONA F, AZULAY M, CREUS M, FÁBREGUES F, PUERTO B, BALASCH J, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2001;46(4):274-9.
- [52] Deguchi M, Maesawa Y, Kubota S, Morizane M, Tanimura K, Ebina Y, et al. Factors associated with adverse pregnancy outcomes in women with systematic lupus erythematosus. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018;125:39-44.
- [32] Acs N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2005;73(12):989-96.
- [33] Wiesel A, Stolz G, Queisser-Wahrendorf A. Evidence for a teratogenic risk in the offspring of health personnel exposed to ionizing radiation?! *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2016;106(6):475-9.
- [34] Tavakol H, Farzad K, Fariba M, Abdolkarim C, Hassan G, Seyed-Mostafa H, et al. Hepatoprotective effect of *Matricaria chamomilla* L in paraquat induced rat liver injury. *Drug research*. 2015;65(02):61-4.
- [35] Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2010;40(2):99-114.
- [36] Vahedian-Azimi A, Hajiesmaeili M, Amirsavadkouhi A, Jamaati H, Izadi M, Madani SJ, et al. Effect of the Cardio First Angel™ device on CPR indices: a randomized controlled clinical trial. *Critical Care*. 2016;20(1):1-8.
- [37] Afarani MS, Mohammadi M, Shokri MM, Mohammadzadeh S. Investigation of protective effect of *Matricaria chamomilla* L. Extract on methotrexate-induced hepatotoxicity in Wistar rat. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2020;63.
- [38] Canti V, Castiglioni MT, Rosa S, Franchini S, Sabbadini MG, Manfredi AA, et al. Pregnancy outcomes in patients with systemic autoimmunity. *Autoimmunity*. 2012;45(2):169-75.
- [39] Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016;30(1):63-80.
- [40] Andreoli L, Bertsias G, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(3):476-85.
- [41] Gao R, Zeng X, Qin L. Systemic autoimmune diseases and recurrent pregnancy loss: research progress in diagnosis and treatment. *Chinese Medical Journal*. 2021;134(17):2140-2.

with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. 2012.

[62] Triggianese P, Conigliaro P, Chimenti MS, Barbato C, Greco E, Kroegler B, et al. Systemic Sclerosis: Exploring the Potential Interplay Between Thyroid Disorders and Pregnancy Outcome in an Italian Cohort. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2017;19(8):473-7.

[63] Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmunity Reviews*. 2012;11(6-7):A515-A9.

[64] Clark KE, Etomi O, Ong VH. Systemic sclerosis in pregnancy. *Obstetric Medicine*. 2020;13(3):105-11.

[65] Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F, et al. Systemic vasculitis and pregnancy: a multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(8):686-91.

[66] Sangle SR, Vounotrypidis P, Briley A, Nel L, Lutalo PM, Sanchez-Fernandez S, et al. Pregnancy outcome in patients with systemic vasculitis: a single-centre matched case-control study. *Rheumatology*. 2015;54(9):1582-6.

[67] Pagnoux C, Le Guern V, Goffinet F, Diot E, Limal N, Pannier E, et al. Pregnancies in systemic necrotizing vasculitides: report on 12 women and their 20 pregnancies. *Rheumatology*. 2011;50(5):953-61.

[68] Machen L, Clowse ME. Vasculitis and pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics*. 2017;43(2):239-47.

[69] Gatto M, Iaccarino L, Canova M, Zen M, Nalotto L, Ramonda R, et al. Pregnancy and vasculitis: a systematic review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(6-7):A447-A59.

[70] Debby A, Tanay A, Zakut H. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss vasculitis) in pregnancy. *International archives of allergy and immunology*. 1993;102(3):307-8.

[71] Comarmond C, Mirault T, Biard L, Nizard J, Lambert M, Wechsler B, et al. Takayasu arteritis and pregnancy. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(12):3262-9.

[72] Tincani A, Dall'Ara F, Lazzaroni M, Reggia R, Andreoli L. Pregnancy in patients with autoimmune disease: a reality in 2016. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(10):975-7.

[73] Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *Cmaj*. 2011;183(7):796-804.

[53] Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *The Journal of clinical investigation*. 2016;126(8):2933-40.

[54] Triolo G, Ferrante A, Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(3):728-31.

[55] Ruffatti A, Tonello M, Hoxha A, Sciascia S, Cuadrado MJ, Latino JO, et al. Effect of additional treatments combined with conventional therapies in pregnant patients with high-risk antiphospholipid syndrome: a multicentre study. *Thrombosis and haemostasis*. 2018;118(04):639-46.

[56] Schreiber K, Breen K, Cohen H, Jacobsen S, Middeldorp S, Pavord S, et al., editors. *Hydroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with Antiphospholipid Antibodies (HYPATIA) protocol: a multinational randomized controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo in addition to standard treatment in pregnant women with antiphospholipid syndrome or antibodies*. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*; 2017: Thieme Medical Publishers.

[57] Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, Doria A, Favero M, Fenini M-G, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012. *BMC medicine*. 2013;11(1):1-18.

[58] Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo M-C, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th international congress on antiphospholipid antibodies technical task force report on antiphospholipid syndrome clinical features. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(5):401-14.

[59] Cook WA. Raynaud phenomenon in pregnancy. *JAMA*. 1976;235(2):145-6.

[60] Betelli M, Breda S, Ramoni V, Parisi F, Rampello S, Limonta M, et al. Pregnancy in systemic sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2018;3(1):21-9.

[61] Ramoni V, Brucato A, Airò P, Bajocchi G, Bellisai F, Biasi D, et al. successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients